

**Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte : le point sur le diagnostic et le traitement**



**Le grand jour  
est arrivé**

## Mot de bienvenue et présentations



**Le grand jour  
est arrivé**

## Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte : le point sur le diagnostic et le traitement

**Mark R. Litzow, M.D.**

*Professeur de médecine*

*Directeur, Groupe d'étude de la maladie myéloïde*

*Président, Comité sur la leucémie, ECOG-ACRIN*

Mayo Clinic

Rochester, MN

ECOG-ACRIN = Groupe coopératif d'oncologie de l'Est – Réseau d'imagerie du Collège américain de radiologie

**mardi 17 février 2015**

## Communication

**Mark R. Litzow, M.D.**

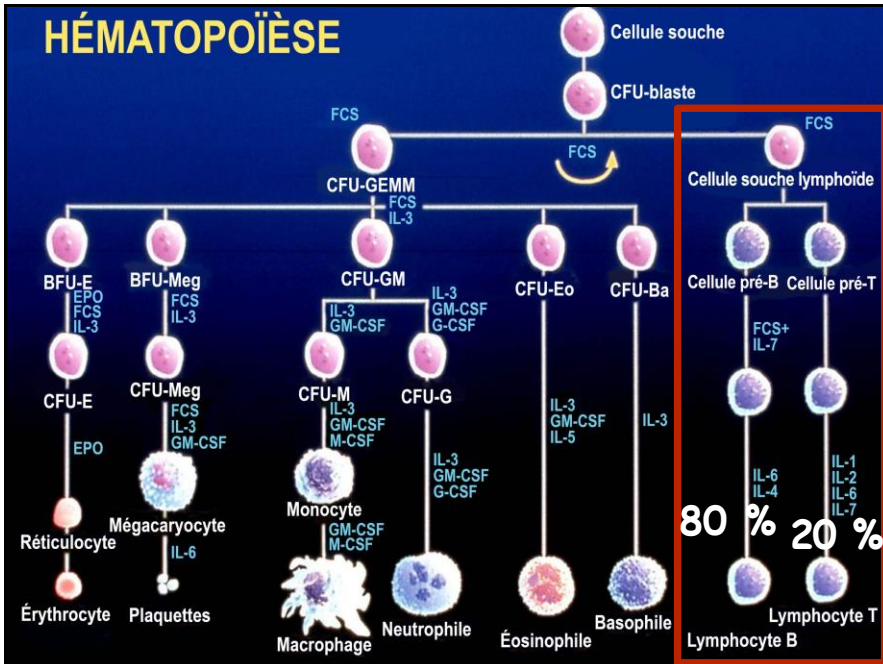
*Consultant auprès de : Amgen Inc., Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.*

mardi 17 février 2015

## Objectifs de la présentation

- Décrire le mode de diagnostic de la LAL
- Délimiter le rôle de la cytogénétique dans la planification du traitement
- Examiner les options actuelles de traitement pour les patients récemment diagnostiqués réfractaires au traitement ou en récurrence
- Discuter du rôle des essais cliniques dans le progrès du traitement de la LAL
- Examiner les types d'effets secondaires et leur prise en charge
- Évaluer l'importance de la communication ouverte avec votre équipe de professionnels de la santé

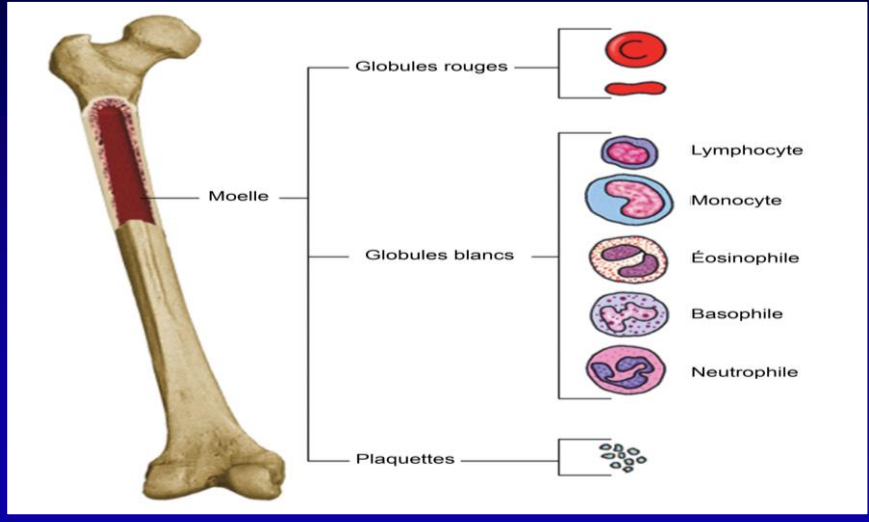
LAL = leucémie aiguë lymphoblastique



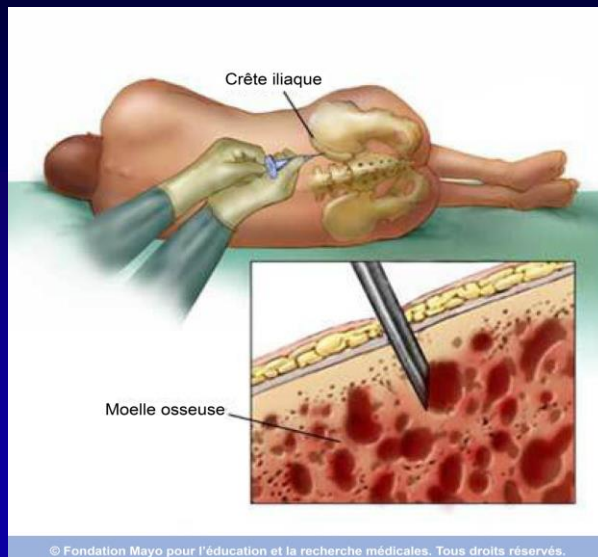
## Notes en bas de page de la diapositive 5 :

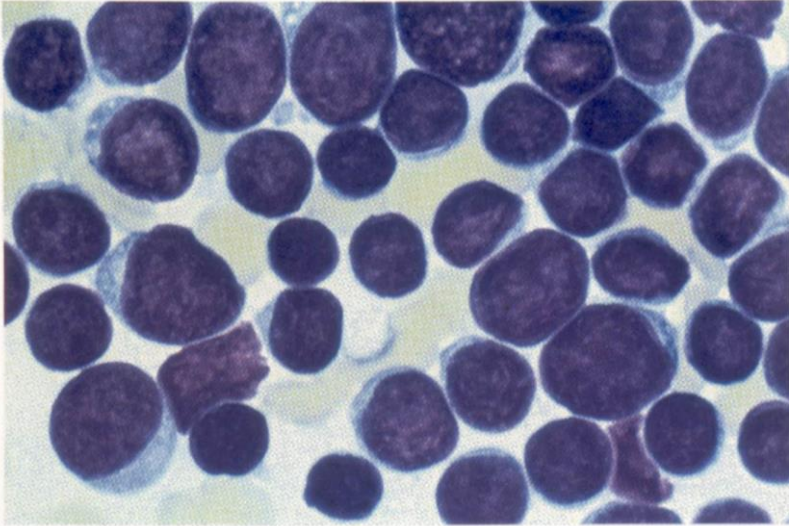
- BFU-E = unité de formation rapide des colonies d'érythrocytes
- BFU-Meg = unité de formation rapide des colonies de mégacaryocytes
- CFU-Ba = unité de formation des colonies de basophiles
- CFU-blaste = unité de formation des colonies de blastes
- CFU-E = unité de formation des colonies d'érythroïdes
- CFU-Eo = unité de formation des colonies d'éosinophiles
- CFU-G = unité de formation des colonies de granulocytes
- CFU-GEMM = unité de formation des colonies de granulocytes, érythrocytes, monocytes, mégacaryocytes
- CFU-GM = unité de formation des colonies de granulocytes et monocytes
- CFU-M = unité de formation des colonies de macrophages
- CFU-Meg = unité de formation des colonies de mégacaryocytes
- EPO = érythropoïétine
- FCS = facteur de cellules souches
- FCS+ = présence de facteur de cellules souches
- G-CSF = facteur de stimulation des colonies de granulocytes
- GM-CSF = facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages
- IL = interleukines
- M-CSF = facteur de stimulation des colonies de macrophages

## CELLULES DE LA MOELLE OSSEUSE ET DU SANG

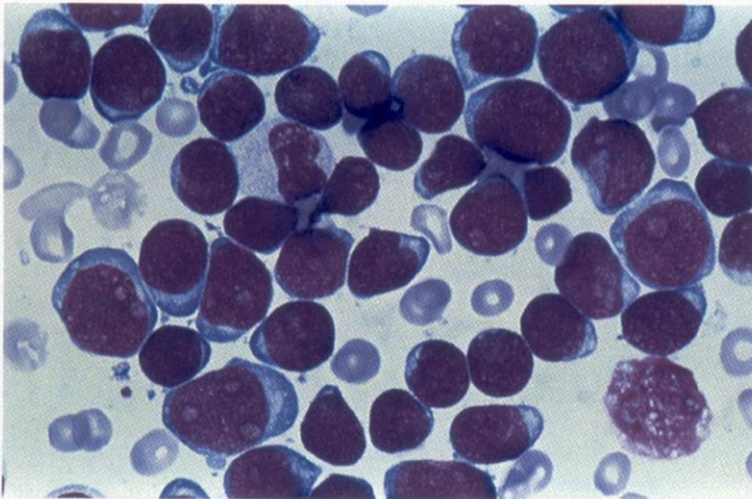


## BIOPSIE DE LA MOELLE OSSEUSE

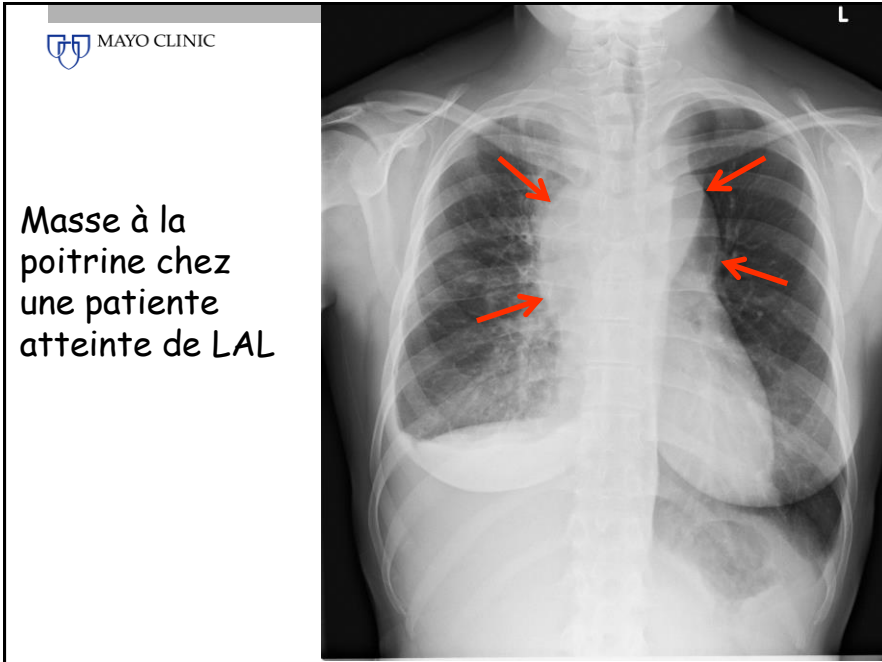




**Figure 2-2** Moelle osseuse montrant la prédominance de petits lymphocytes ayant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et de petits nucléoles indistincts. L1 (X1000).



**Figure 2-3** Moelle osseuse montrant un grand nombre de grands lymphoblastes ayant un faible rapport nucléo-cytoplasmique, un noyau légèrement irrégulier et, dans certains cas, des nucléoles prédominants. L2 (X400). Avec l'autorisation de John M. Bennett.



## Leucémie aiguë lymphoblastique : épidémiologie

- 6 000 cas diagnostiqués chaque année aux É.-U.
- Les deux tiers touchent les enfants
- 75 % de tous les cas de leucémie aiguë chez les enfants et 10 à 20 % de tous les cas de leucémie aiguë chez les adultes
- L'incidence est plus forte à l'âge de 4 ans chez les enfants et à plus de 65 ans chez les adultes



## Organisation mondiale de la santé CLASSIFICATION DES NÉOPLASMES LYMPHOÏDES

### • NÉOPLASMES LYMPHOÏDES PRÉCURSEURS

- **Leucémie lymphoblastique de type B** avec
  - Sans autres précisions
  - $t(9;22)(q34;q11.2)$ ; *BCR/ABL1*
  - $t(v;11q23)$ ; *MLL* réarrangé
  - $t(12;21)(p13;q22)$ ; *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
  - hyperdiploïdie
  - hypodiploïdie
  - $t(5;14)(q31;q32)$ ; *IL-3-IGH*
  - $t(1;19)(q23;p13.3)$ ; *E2A/PBX1 (TCF3-PBX1)*



## CHROMOSOME PHILADELPHIE $t(9;22)(q34;q11)$

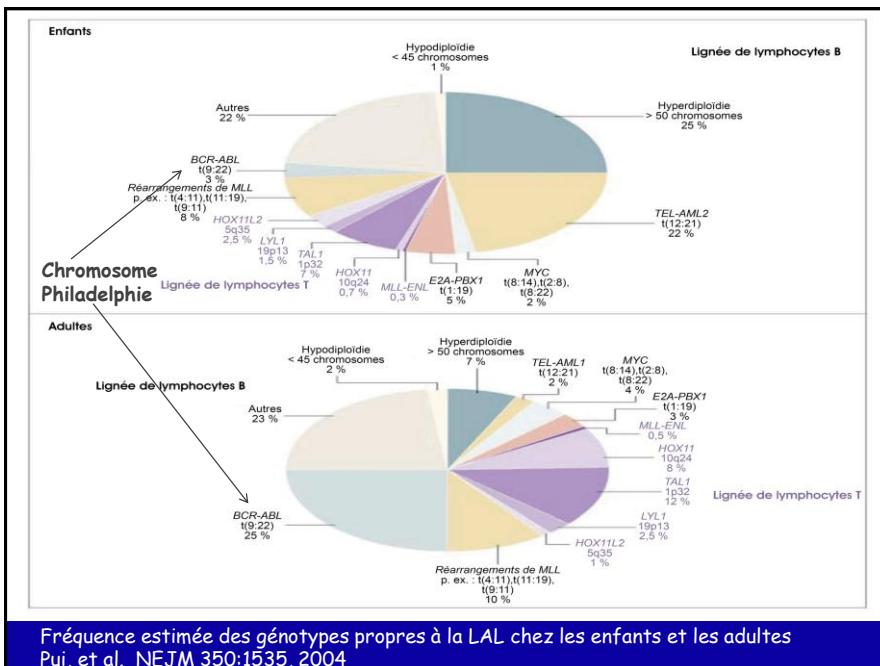


# CLASSIFICATION DES NÉOPLASMES LYMPHOÏDES SELON L'OMS

- NÉOPLASMES LYMPHOÏDES PRÉCURSEURS
  - **Leucémie-lymphome lymphoblastique à précurseurs T**
    - Pro-T sCD3-, cyCD3+, CD7+
    - Pré-T CD7+, CD2+, CD5+
    - Lymphocytes T corticaux CD1a+
    - Lymphocytes T matures CD1a-
  - **Leucémie de Burkitt** (à présent classifiée avec le lymphome de Burkitt comme un néoplasme de lymphocytes B matures)



OMS = Organisation mondiale de la santé





## FACTEURS DE PRONOSTIC DÉFAVORABLE POUR LES ADULTES ATTEINTS DE LAL

- Âge > 35 ans
- Leucocytémie > 30 K/  $\mu$ L (lymphocyte B); 100K/ $\mu$ L (lymphocyte T)
- Cytogénétique t(9;22), t(4;11), +8, -7, complexe, hypodiploïde/presque triploïde
- Temps écoulé jusqu'à la rémission complète > 4 semaines
- Maladie résiduelle minime : >10(-3) à 10(-4) après induction, >10(-4) ou augmentation après consolidation



Hoelzer, D. ASCO Education Book, 2002, p. 49.

## CHIMIOTHÉRAPIE DE LA LAL INFANTILE : POINT DE VUE HISTORIQUE

MONOTHÉRAPIE	FRÉQUENCE DE RC (%)
Prednisone	57
Vincristine	55
Méthotrexate	21
POLYTHÉRAPIE	
Pred+VCR	85
Pred+6-MP	81
Pred+VCR+6-MP+MTX	94



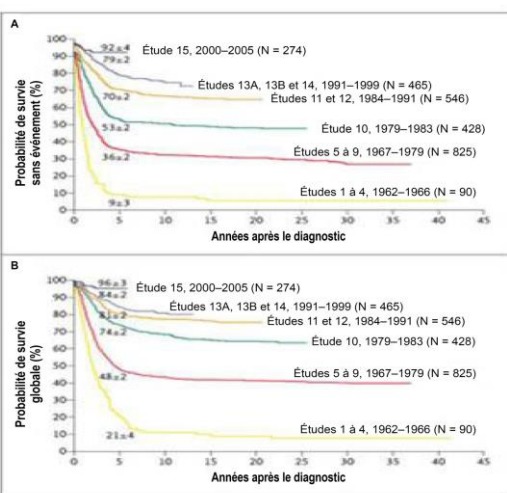
RC = rémission complète, Pred = prednisone, VCR = vincristine, 6-MP=6-mercaptopurine, MTX = méthotrexate

## CHIMIOTHÉRAPIE DE LA LAL INFANTILE : POINT DE VUE HISTORIQUE

- Traitement total : 4 phases (Pinkel, JAMA, 1971)
  - Induction de la rémission complète avec Pred+VCR
  - Doses élevées d'antimétabolites par voie i.v. une fois par jour pendant une semaine
  - Irradiation céphalorachidienne
  - Traitement d'entretien prolongé par polythérapie durant 2 ou 3 ans



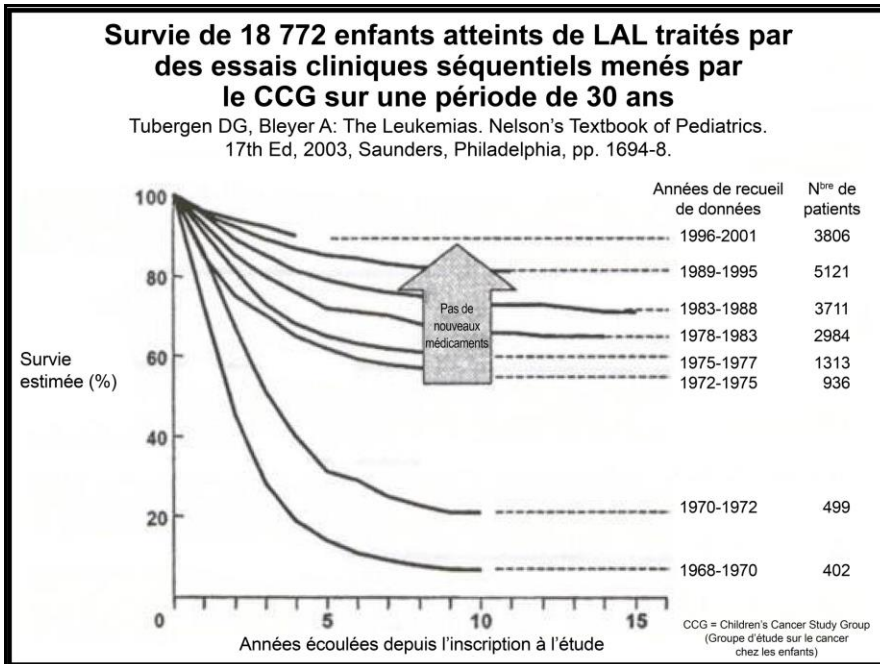
## Amélioration des résultats relatifs à la LAL de l'enfant chez 2255 patients à l'hôpital St. Jude de 1962 à 2005



Analyses Kaplan-Meier de la survie sans événement (Groupe A) et de la survie globale (Groupe B) chez 2628 enfants ayant récemment reçu un diagnostic de LAL.

Pui and Evans, NEJM 354:166, 2006





## TRAITEMENT DE LA LAL CHEZ L'ADULTE

- Est fondé sur l'expérience en pédiatrie
- A suivi les 4 phases de « traitement total »
- A intégré les nouveaux médicaments devenus disponibles, dont la daunorubicine (1967), la cytarabine (1968) et l'asparaginase (1970)
- Traitement de consolidation intensifié en alternance avec des cycles de médicaments sans résistance croisée



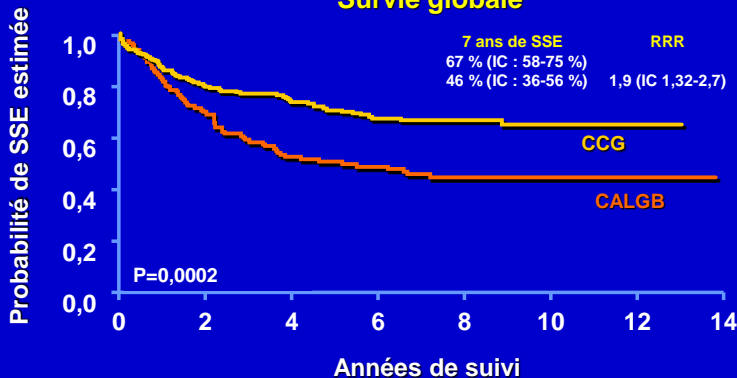
## RÉGIMES DE TRAITEMENT ACTUELS DE LA LAL CHEZ L'ADULTE

- 1 à 2 mois d'induction par la daunorubicine, la prednisone (Pred), la vincristine (VCR), l'asparaginase, le cyclophosphamide, la cytarabine, le méthotrexate (MTX)
- Traitement du cerveau et de la moelle épinière par MTX et radiothérapie
- Intensification/consolidation avec les mêmes médicaments que dans le premier point
- Entretien prolongé par 6-mercaptopurine, MTX, VCR, PRED



## Comparaison CCG-CALGB aux É.-U.

### Survie globale



À risque	197	151	131	98	57	19	2
	124	84	63	48	37	30	8

Stock W et al: Blood 112:1646, 2008



CCG = Children's Cancer Study Group (Groupe d'étude sur le cancer chez les enfants)  
CALGB = Cancer and Leukemia Group B (Cancer et leucémie Groupe B)  
SSE = survie sans événement, IC = intervalle de confiance, RRR = rapport de risque relatif

3023849-24

## Doses cumulatives spécifiées après la rémission

	CCG (2 essais)	CALGB
VCR (mg/m <sup>2</sup> )	22/45	14
Cytarabine (mg/m <sup>2</sup> )	1 800/2 400	1 200
DXM (mg/m <sup>2</sup> )	210/420	140
ASP (U/m <sup>2</sup> )	90 000/318 000	48 000
Doxorubicine (mg/m <sup>2</sup> )	75/150	90
CPM (mg/m <sup>2</sup> )	3 000/4 000	3 000
MTX (i.v. ou oral) (mg/m <sup>2</sup> )	90/1 000	100
MTX intrathéal/ radiothérapie crânienne	132 mg/1 800 cGy	105 mg/2 400 cGy

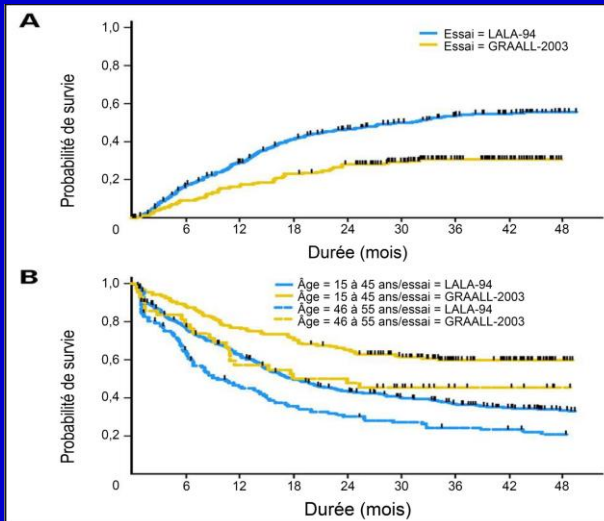
Stock W et al: Blood 112:1646, 2008

CCG = Children's Cancer Study Group (Groupe d'étude sur le cancer chez les enfants)  
 CALGB = Cancer and Leukemia Group B (Cancer et leucémie Groupe B)  
 VCR = vincristine, DXM = dextrométhorphan, ASP = asparaginase  
 CPM = chlorphéniramine, MTX = méthotrexate



3023849-25

## Approche pédiatrique de la LAL chez l'adulte Résultats de l'essai GRAALL-2003 chez 212 patients, 15 à 60 ans, comparés à 712 patients traités dans l'essai LALA-94



Huguet F et al. JCO 2009;27:911-918



©2009 par la American Society of Clinical Oncology

3023849-26

**Résultats positifs pour les adolescents plus âgés et les jeunes adultes (AJA) atteints d'une LAL : résultats préliminaires de l'Essai C10403 de l'Intergroupe des É.-U**  
**Résumé n° 796**

W Stock, SM Luger, A Advani, S Geyer, RC Harvey, CG Mullighan, CL Willman, G Malnassy, E Parker, KM Laumann, B Sanford, G Marcucci, EM Paietta, M Liedtke, PM Voorhees, DF Claxton, MS Tallman, FR Appelbaum, H Erba, MR Litzow, RM Stone and RA Larson

Au nom de l'Alliance pour les essais cliniques, le Groupe coopératif d'oncologie de l'Est et le Groupe d'oncologie du Sud-Ouest



3023849-27

**Intergroupe d'étude des É.-U. pour les AJA de 16 à 39 ans : C-10403**

Fin du recueil de données le 15-09-12 (n = 300)

**I**

DNR  
VCR  
Pred  
Peg-Asp  
MTX-IT  
AraC-IT

**C**

Cyclo  
VCR  
Dex  
Peg-Asp  
Ara-C  
6-MP  
MTX-IT

**EI**

MTX  
VCR  
Peg-ASP  
MTX-IT

**IT**

DOX  
Cyclo  
Dex  
Peg-Asp  
Ara-C  
6-TG  
MTX-IT

**E**

Dex  
VCR  
6-MP  
MTX  
MTX-IT

**Les patients LAL-T reçoivent une radiothérapie prophylactique après l'IT**  
**Le traitement d'entretien continue pendant 2 (F) - 3 (H) ans**

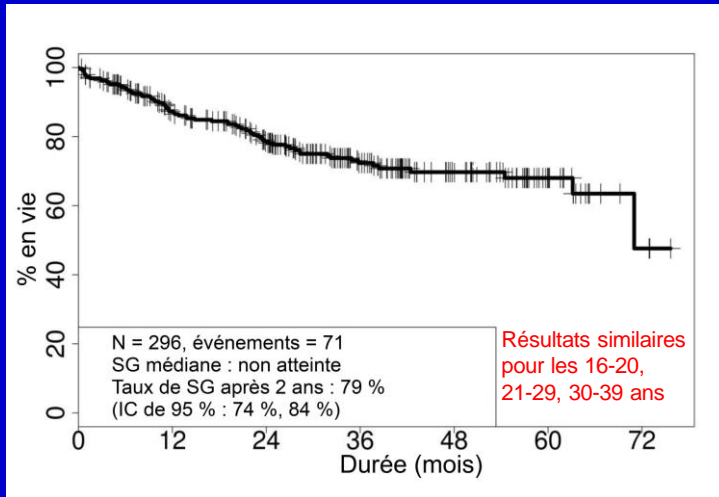


I = induction, C = consolidation, EI = entretien intermédiaire, IT = intensification tardive, E = entretien, DNR = daunorubicine, VCR = vincristine, Pred = prednisone, Peg-Asp = Peg-asparaginase, MTX-IT = méthotrexate intrathécal, AraC-IT = cytarabine intrathécal, Cyclo = cyclophosphamide, Dex = dexaméthasone, Ara-C = cytarabine, DOX = doxorubicine, 6-TG = 6-thioguanine, 6-MP = 6-mercaptopurine, MTX = méthotrexate

3023849-28



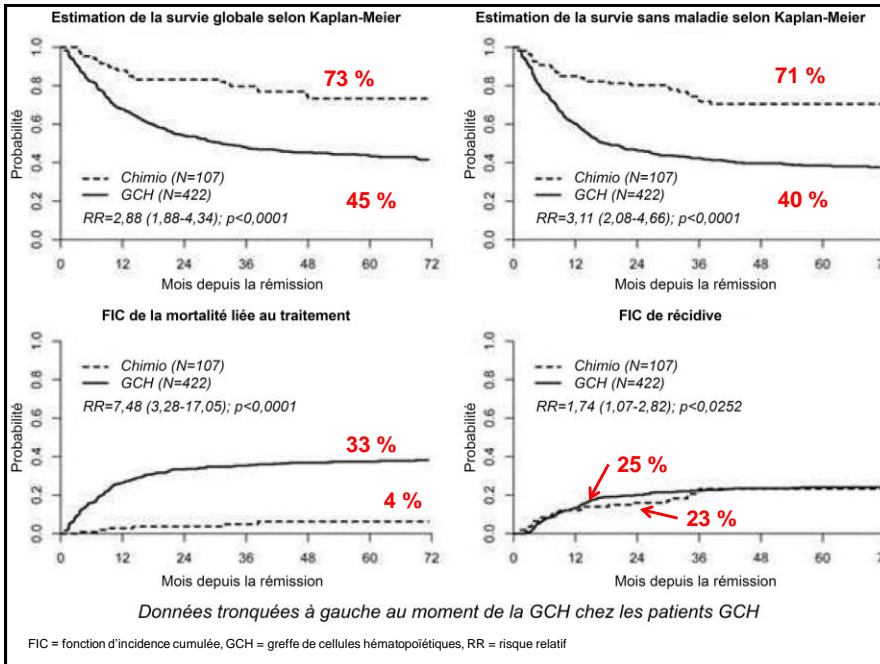
## Survie globale



## Résumé n° 319 - Supériorité de la chimiothérapie (chimio) pédiatrique par rapport à la greffe de cellules hématopoïétiques (GCH) allogénique chez les adultes atteints de LAL sans chromosome Philadelphie en première rémission complète : une analyse combinée des cohortes du Consortium Dana-Farber et du CIBMTR

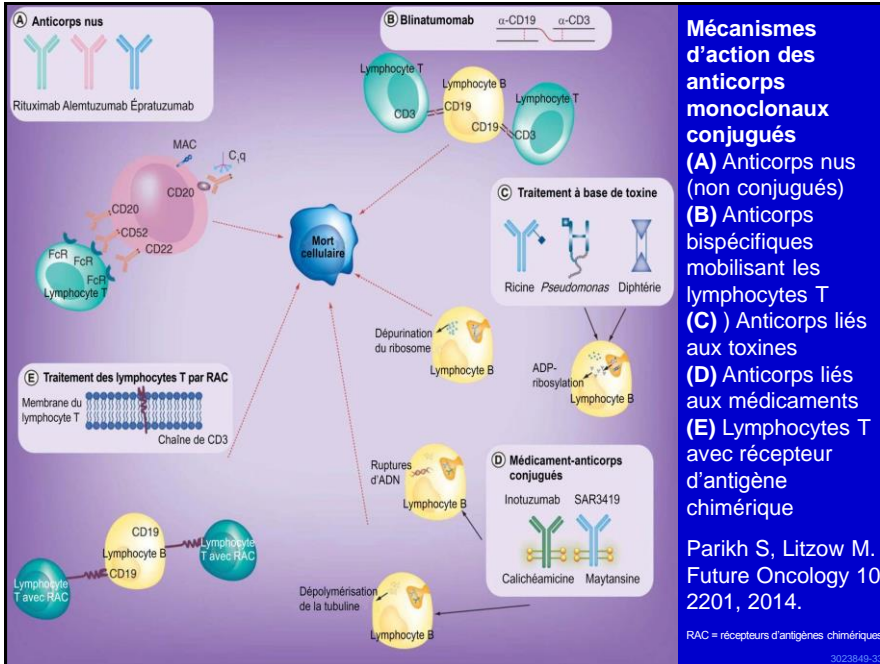
Matthew D. Seftel, M.D., M. Sc. en santé publique, FRCPC pour le CIBMTR

CIBMTR=Center for International Blood and Marrow Transplant Research  
 (Centre international de recherche pour la transplantation de sang et de moelle osseuse)  
 FRCPC = Fellow of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada  
 (Associé du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada)



## Traitement de la LAL récidivante ou réfractaire

- Calendriers et médicaments de chimiothérapie différents
- Greffe de sang ou de moelle osseuse
- Traitement par anticorps monoclonaux



U.S. Department of Health and Human Services

**FDA** U.S. Food and Drug Administration  
 Protecting and Promoting Your Health

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal Health

**News & Events**

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

**Communiqué de presse de la FDA**

**La FDA approuve Blincyto pour le traitement d'une forme rare de leucémie aiguë lymphoblastique**

*Le premier médicament anti-CD19 à être approuvé par l'organisme*

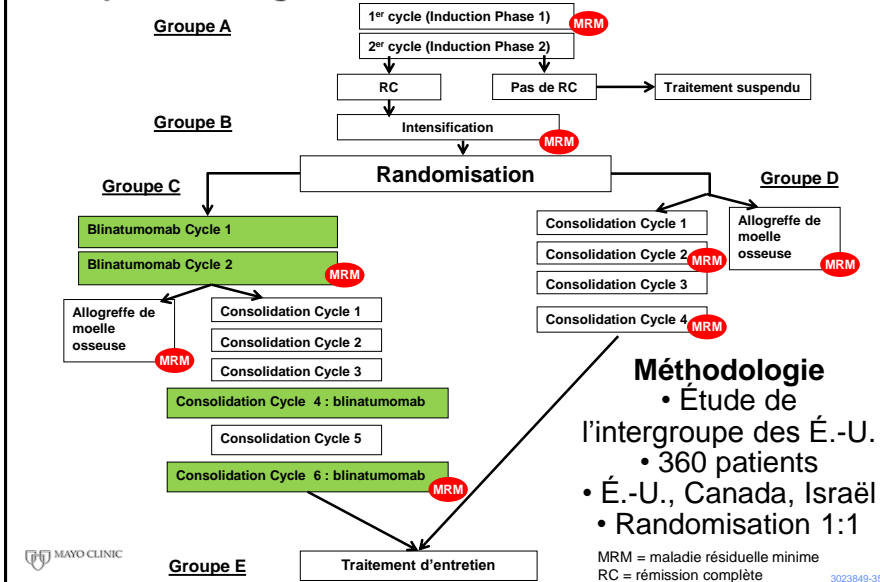
For Immediate Release December 3, 2014

**Désignation de traitement révolutionnaire pour le blinatumomab (5 mois plus tôt que prévu), programme REMS**

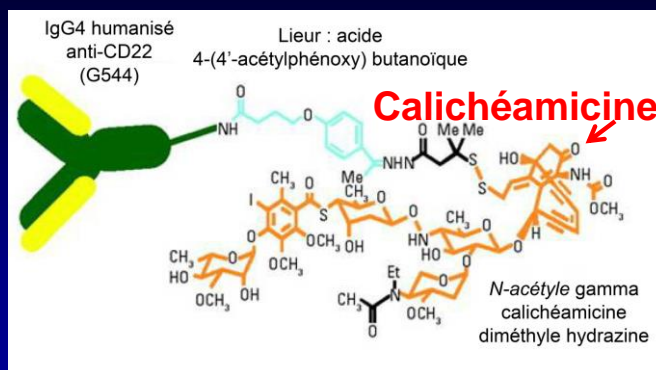
- Nécessite un essai randomisé de confirmation
- **39 000 \$** pour un mois de médicaments prescrits

**MAYO CLINIC** REMS = Risk Evaluation and Mitigation Strategies (Stratégies d'évaluation et de mitigation du risque)

## E1910 : Essai randomisé de phase 3 sur le traitement de première ligne chez les adultes atteints de LAL



## Inotuzumab ozogamicine



TR LAL, activité d'une monothérapie - TRG 58 %, survie médiane de 6,3 mois

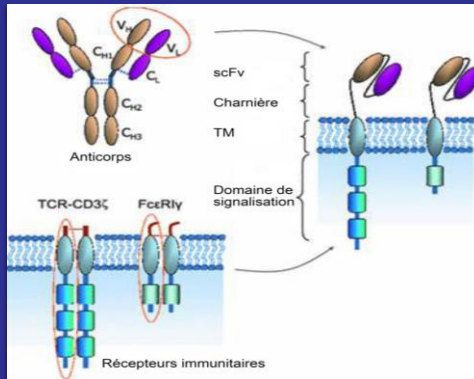
TR = taux de réponse, TRG = taux de réponse globale)

Advani et al. JCO 2010

## Lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques

Les RAC consistent en :

- scFv
- région charnière
- transmembrane et domaine de signalisation – généralement CD3 $\zeta$  ou Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$ , également CD28 et CD137 (41BB)



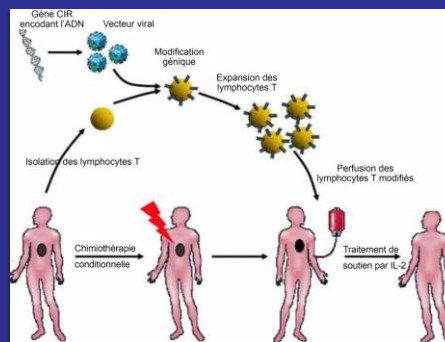
RAC = récepteurs d'antigènes chimériques  
 scFv = single chain fragment variable (fragment variable à chaîne simple)  
 TM = transmembrane

Lipowska-Bhalla, et al. Cancer Immuno Immunother 61:953-62, 2012



## Lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques

- Prélèvement de lymphocytes T chez un patient
- Transduction rétrovirale des gènes des RAC
- Expansion *ex vivo*
- Reperfusion au patient



CIR = chimeric immune receptor (immunorécepteur chimérique)  
 RAC = récepteurs d'antigènes chimériques

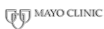
Lipowska-Bhalla, et al. Cancer Immuno Immunother 61:953-62, 2012



## Résumé des résultats cliniques

	Nombre de patients, N = 27
Taux global de RC	24/27 (89 %)
Taux de RC sans MRM	21/24 (88 %)
Temps médian écoulé jusqu'à la RC (intervalle)	22,5 jours (9 – 33)

- Suivi médian : 6 mois
- 12 patients sans maladie  
7 patients sans GCH ultérieure
- 10 patients sont passés à la GCH allogénique
- 9 patients ont eu une récurrence durant le suivi
- Les lymphocytes T ont persisté de 1 à 3 mois après la perfusion de lymphocytes T



RC = rémission complète, MRM = maladie résiduelle minimale  
GCH = greffe de cellules hématopoïétiques



Memorial Sloan Kettering  
Cancer Center.

3023849-30

## Prise en charge des effets secondaires

- Nausées et vomissements – antiémétiques
- Fatigue – exercice
- Anémie – transfusion de globules rouges
- Faible taux de plaquettes (thrombocytopénie) – transfusions de plaquettes
- Infections – antibiotiques
- Neuropathie – antiépileptiques, analgésiques
- Approches complémentaires/parallèles



MAYO CLINIC

3023849-40



## **Problèmes au stade précoce de la survie**

- « Ce n'est pas parce que vous n'avez plus le cancer que vous êtes au bout de vos peines »

**Effets secondaires persistants :**

**Neuropathie**

**Fatigue**

**Troubles cognitifs**

**Troubles des articulations**

**Lymphœdème**

**Dysfonction sexuelle**

## **Problèmes médicaux à long terme**

- Tumeurs malignes secondaires
- Maladie cardiovasculaire
- Perturbations du système endocrinien
- Troubles cognitifs
- Fatigue
- Lymphœdème
- Infertilité

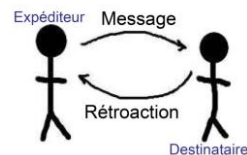
## Communication ouverte avec votre équipe de professionnels de la santé



- Faites une liste des choses dont vous voulez discuter avant votre rendez-vous.
- Si vous ne saisissez pas une explication du médecin, posez des questions jusqu'à ce que vous compreniez.
- Prenez des notes ou demandez à un proche de le faire pour vous.
- Parlez franchement de vos symptômes pour aider les médecins à prescrire les tests appropriés et à poser les bons diagnostics.

## Communication ouverte avec votre équipe de professionnels de la santé

- Demandez à votre médecin de vous donner ses instructions par écrit.
- Demandez à votre médecin de vous donner des documents imprimés sur votre maladie ou de suggérer des endroits où vous renseigner.
- N'oubliez pas que d'autres membres de votre équipe de professionnels de la santé, comme les infirmiers et les pharmaciens, peuvent être une bonne source de renseignements. Consultez-les aussi.



**Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte : le point sur le diagnostic et le traitement**



**Le grand jour est arrivé**

## Période de questions

Les diapositives du D<sup>r</sup> Litzow peuvent être téléchargées sur [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs)

**Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte : le point sur le diagnostic et le traitement**



**Le grand jour est arrivé**

Voici ce que vous offre la Leukemia & Lymphoma Society (LLS) :

- **Un clavardage en ligne**, en anglais, servant de forum amical où partager ses expériences.  
*Un clavardage sur la vie avec une leucémie aiguë*, en anglais, les jeudis soirs de 20 h à 22 h HNE  
*Un clavardage pour les aidants naturels*, en anglais, les mardis soirs de 20 h à 22 h HNE  
*Un clavardage pour les jeunes adultes*, en anglais, les mardis soirs de 20 h 30 à 22 h 30 HNE  
 ➤ **SITE WEB** : [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat)
- **Que demander** : Pour obtenir une liste de suggestions de questions à poser sur certains sujets, téléchargez et imprimez l'un ou plusieurs des guides suivants.  
 ➤ **SITE WEB** : [www.LLS.org/whattoask](http://www.LLS.org/whattoask) (en anglais)
- **Documentation gratuite** : [www.LLS.org/publications](http://www.LLS.org/publications) (en anglais)
- **Anciens programmes de formation sur la LAL** : [www.LLS.org/leukemiaeducation](http://www.LLS.org/leukemiaeducation) (en anglais)
- **Centre de ressources** : Discutez directement avec un spécialiste de l'information qui peut vous aider à faire face à un traitement contre le cancer, à des problèmes financiers et à des difficultés sociales. Le Centre de ressources offre aussi des services d'interprétariat pour le clavardage.  
 ➤ **COURRIEL** : [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)      **NUMÉRO SANS FRAIS** : 800 955-4572